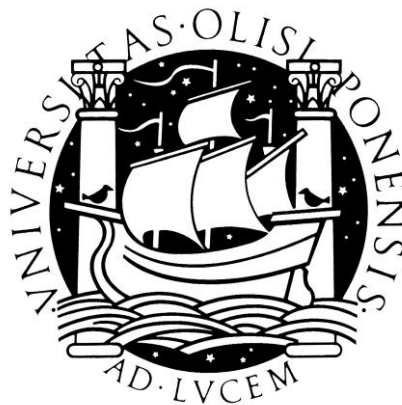


UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**SÍNDROME INFLAMATÓRIO DE RECONSTITUIÇÃO
IMUNOLÓGICA EM PACIENTES VIH POSITIVOS -
IMPACTO NA CAVIDADE ORAL**

António Miguel Amaral Cebola

MESTRADO INTEGRADO

2011

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



**SÍNDROME INFLAMATÓRIO DE RECONSTITUIÇÃO
IMUNOLÓGICA EM PACIENTES VIH POSITIVOS -
IMPACTO NA CAVIDADE ORAL**

Dissertação orientada pelo Professor Doutor António Mata

António Miguel Amaral Cebola

MESTRADO INTEGRADO

2011

Para ti, avô.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor António Mata, pela disponibilidade e orientação.

À Doutora Joana Marques, pela extraordinária disponibilidade e apoio, sem os quais a realização desta dissertação teria sido impossível.

Aos meus pais por todo o amor, carinho e apoio incondicional ao longo deste longo percurso e por me tornarem, a cada dia que passa, uma pessoa melhor.

À minha irmã, por ser o meu apoio e a minha inspiração, e por tudo o que faz por mim.

Ao meu cunhado, pelo forte apoio.

A todos os meus amigos, por me ajudarem a ser aquilo que sou hoje.

Resumo

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) continua a aumentar em todo o mundo. Com o aparecimento da terapia anti-retroviral altamente activa (TARV) assistiu-se a uma diminuição da incidência de infecções oportunistas (IO) bem como da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e mortalidade em geral de indivíduos infectados com o VIH. No entanto em vários indivíduos tem-se observado uma deterioração do estado clínico associada à reconstituição imunológica pós-TARV. Dado o papel da resposta inflamatória do hospedeiro nesta deterioração, foi utilizado o termo síndrome inflamatório de reconstituição imunológica (SIRI) para descrever este quadro clínico. Em pacientes VIH + são comuns várias IO sob a forma de lesões orais (LO), como candidíase orofaríngea (CO), leucopilosa pilosa (LP), úlceras orais recorrentes (UOR), herpes oral (HO), eritema gengival linear (EGL), sarcoma de Kaposi (SK) e gengivite/periodontite ulcerativa necrosante. Dada a importância das LO no decurso da infecção do VIH, sendo dos sinais mais precoces de infecção, bem como da capacidade de prever a progressão da doença, é pertinente especular acerca do seu papel na SIRI. Por forma a averiguar essa relação foi feita uma busca em bases de dados electrónicas (MEDLINE, Cochrane database), bases de dados de resumos de apresentações em congressos (IADR, HIVdent) e bibliografia de artigos de revisão sobre o tema. Resultados: Foram obtidas 217 publicações, das quais 58 foram seleccionadas segundo critérios previamente definidos. Destas foram analisadas 40 correspondentes a publicações às quais foi possível o acesso ao texto original. Conclusão: O padrão das LO em pacientes VIH+ na era pós-TARV sofreu alterações. A extensão total destas alterações, ou do papel das lesões orais na SIRI continua a ser um tema de grande discussão. É portanto importante utilizar estritos critérios de diagnóstico para que se possa formular uma definição e um protocolo de actuação para as LO associadas à SIRI.

Palavras-chave: infecção por VIH/SIDA, cavidade oral, lesões orais, SIRI

Abstract

Infection with human immunodeficiency virus (HIV) continues to increase worldwide. With the introduction of highly active antiretroviral therapy (ART) there was a decrease in morbidity, incidence of opportunistic infections (OI) and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) as well as overall mortality of individuals infected with HIV. However many individuals that achieve immune reconstitution after ART show a clinical deterioration. Given the role of the host inflammatory response in this deterioration, we used the term immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) to describe this clinical picture. There are some common oral lesions (OL) associated with OI, such as oropharyngeal candidiasis (OC), hairy leukoplakia (HL), recurrent oral ulcers (ROU), oral herpes (OH), linear gingival erythema (EGL), Kaposi's sarcoma (KS) and necrotizing ulcerative gingivitis/periodontitis (NUG/NUP). Given the importance of OL in the course of HIV infection, they are among the earliest signs of infection, as well as the ability to predict disease progression, it is pertinent to speculate about their role in IRIS. Search strategy: Electronic database were searched (MEDLINE Cochrane Database, IADR, HIVDent). References from relevant reviews were also searched. Results: 217 publications were retrieved, of which 58 were selected according to previously established criteria. Only 40 references were appraised due to full text access restriction. Conclusion: The pattern of OL in HIV + patients in the post-ART era has changed, with the decline of certain OI, and increase in others. The full extent of this pattern change or the role of oral lesions in IRIS continues to be a topic of much discussion. It is therefore important to use strict diagnostic criteria in order to formulate a universal definition and clinical management protocol for the IRIS-associated OL.

Keywords: HIV infection/AIDS, oral cavity, oral lesions, IRIS

Glossário de abreviaturas

AINES	Anti-inflamatórios não esteróides
TARV	Terapia antiretroviral
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CD4+	Célula T auxiliar; Th
CD8+	Célula T citotóxica; Tc
CMV	Citomegalovírus
CO	Candidíase orofaríngea
COEr	Candidíase eritematosa
EGL	Eritema gengival linear
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> ; Complexo major de histocompatibilidade
HO	Herpes oral
IFN	Interferão
IL	Interleucina
IO	Infecção oportunista
IRD	Doenças da reconstituição imunológica
Ki67	Antigénio Ki67
LES	Lúpus eritematoso sistémico
log	valores na escala logarítmica
LPM	Leucoencefalopatia progressiva multifocal
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>
MCP	<i>Monocyte chemotactic protein</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia
RI	Reconstituição imunológica
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> ; Ácido ribonucleico
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SIRI	Síndrome inflamatório de reconstituição imunológica
SK	Sarcoma de Kaposi
SLID	Síndrome de linfocitose infiltrativa difusa
SNP	<i>single nucleotide polymorphisms</i>
TB	Tuberculose
Tc	Célula citotóxica; CD8+
TGF	<i>Tumour growth factor</i> ; Factor de crescimento tumoral
Th	Célula T <i>helper</i> (auxiliar); CD4+
TL	Tricoleucoplasia
TNF	<i>Tumour necrosis factor</i> ; Factor de necrose tumoral
Treg	Células T regulatórias
UOR	Úlceras orais recorrentes
VHS	Vírus do Herpes <i>simplex</i>
VIH-	Seronegativo para o VIH
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VIH+	Seropositivo para o VIH
VIH-1	Vírus da imunodeficiência humana do tipo 1
VVZ	Vírus varicela-zóster

Índice

1. <u>INTRODUÇÃO</u>	1
2. <u>DEFINIÇÃO</u>	3
3. <u>FACTORES DE RISCO</u>	4
3.1. CONTAGEM DE LINFÓCITOS CD4+	5
3.2. RESPOSTA VIROLÓGICA	5
3.3. CARGA ANTIGÉNICA	6
3.4. OUTROS POTENCIAIS FACTORES DE RISCO	6
4. <u>DIAGNÓSTICO</u>	7
5. <u>PATOGÉNESE</u>	9
5.1. GRAU DE RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA	10
5.1.1. CÉLULAS Treg	11
5.1.2. CÉLULAS Th17	13
5.1.3. CÉLULAS CD8+	13
5.1.4. FACTORES HUMORAIS – CITOCINAS	14
5.2. CARGA ANTIGÉNICA	15
5.3. SUSCEPTILIDADE ESPECÍFICA DO HOSPEDEIRO	15
5.4. VISÃO GLOBAL DO MECANISMO IMUNOPATOGÉNICO	16
6. <u>MANIFESTAÇÕES</u>	17
6.1. CENÁRIO CLÍNICO	17
6.2. MICROORGANISMOS ASSOCIADOS	18
6.3. MANIFESTAÇÕES ORAIS	20

6.3.1. CANDIDÍASE OROFARÍNGEA, LEUCOPLASIA PILOSA, ÚLCERAS ORAIS RECORRENTES.....	21
6.3.2. SARCOMA DE KAPOSI.....	23
6.3.3. VERRUGAS ORAIS.....	23
6.3.4. DOENÇAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES.....	24
6.3.5. INFECÇÃO POR VHS/VVZ.....	25
7. <u>CONTROLO DA SIRI</u>.....	26
7.1. PREVENÇÃO.....	26
7.2. TRATAMENTO.....	27
7.2.1. DESCONTINUAÇÃO DA TARV.....	27
7.2.2. AINES E CORTICOESTERÓIDES.....	28
7.2.3. OUTRAS TERAPIAS.....	28
8. <u>CONSIDERAÇÕES FUTURAS</u>	29
9. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	i
10. <u>ANEXOS</u>.....	v
10.1 ANEXO I.....	v
10.1 ANEXO II.....	vi
10.1 ANEXO III.....	vii
10.1 ANEXO IV	viii

1. Introdução

Desde a identificação do primeiro paciente com vírus da imunodeficiência humana (VIH), em 1981 (Gallo e Montagnier, 2003), até aos dias de hoje, extraordinários progressos têm sido feitos ao nível da prevenção, terapia e sobrevivência da população VIH+. Sabe-se hoje que a epidemia do VIH está a ser revertida, verificando-se uma descida de 19% no número de novas infeções desde o pico da epidemia, em 1999 (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2010).

Para as 33.3 milhões de pessoas que vivem com o VIH após quase 33 anos de epidemia (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS., 2010) os avanços são encorajantes, no entanto só um terço destes indivíduos têm acesso a terapia antiretroviral, as intervenções preventivas são ainda insuficientes e o estigma, marginalização e discriminação fazem parte do seu dia-a-dia (WHO, *e col.*, 2010).

A infeção pelo VIH continua, assim, com um alto impacto na saúde pública, e todos os dias surgem novos desafios no que a esta doença diz respeito, quer a nível social, quer a nível médico.

A infeção pelo VIH é caracterizada por uma redução gradual da contagem de linfócitos T CD4+, entre outras células, até ao ponto do seu completo esgotamento (Gaitán-Cepeda, *e col.*, 2008), levando a uma imunodeficiência progressiva e ao aparecimento de infeções oportunistas (IO) num quadro clínico cujo desfecho é, por norma, fatal (Hirsch, *e col.*, 2004).

Com o aparecimento da terapia antiretroviral (TARV) em meados dos anos 90 e a sua ampla aplicação como tratamento do VIH, têm-se verificado aumentos notáveis nas taxas de sobrevivência, com diminuição da morbilidade (Bonham, *e col.*, 2008) e da incidência de IO, bem como da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e da mortalidade em geral de indivíduos infectados com o VIH (Tsang e Samaranayake, 2009), contribuindo desta forma para um aumento da qualidade de vida nestes indivíduos (Manabe, *e col.*, 2007).

Os benefícios da TARV resultam de uma restauração gradual da resposta imune adaptativa, mediada por uma supressão da replicação do VIH-1 e um aumento da contagem de células CD4+ (Muller, *e col.*, 2010). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que no final de 2009 mais de 5 milhões de pessoas estariam a receber

TARV em países de baixo e médio desenvolvimento, 10 vezes mais que os valores estimados no final de 2003 (WHO, *e col.*, 2010).

A maioria dos pacientes infectados com o VIH melhora após a introdução da TARV (Beishuizen e Geerlings, 2009). No entanto, a descrição de situações de insucesso desta terapia em casos clínicos de pacientes que recebem tratamento com TARV, exibindo uma deterioração posterior da sua situação clínica, não obstante o aumento da contagem de linfócitos CD4+ e diminuição da carga viral plasmática (Tsang e Samaranayake, 2009), coloca novos desafios ao clínico, requerendo um conhecimento mais aprofundado dos mecanismos etiopatogénicos subjacentes a este fenómeno.

Esta deterioração clínica ocorre quando o sistema imune recupera do seu estado anérgico com a reconstituição da resposta imune mediada por células (Bonham, *e col.*, 2008), e os seus mecanismos fisiopatológicos consistem numa resposta imunológica vigorosa, com intensidade dentro dos parâmetros fisiológicos, estabelecida contra um agente patogénico específico; uma resposta imunopatológica; ou uma resposta hiper-inflamatória a um determinado agente patogénico (Gaitán-Cepeda, *e col.*, 2008) ou antigénio tumoral já presente na altura da rápida reconstituição imunológica (RI), ao invés do desenvolvimento ou progressão de uma infecção oportunista. (Connick, *e col.*, 2004).

Estes quadros patológicos foram originalmente catalogados como Doenças da Reconstituição Imunológica (IRD), de modo a poderem diferenciar-se das patologias resultantes da imunodeficiência (Price, *e col.*, 2009).

Dado o papel da resposta inflamatória do hospedeiro nesta síndrome, o termo síndrome inflamatório da reconstituição imunológica (SIRI, ou em inglês IRIS) foi proposto e tem sido o mais utilizado para descrever esta condição (Murdoch, *e col.*, 2007), podendo a mesma ser definida como aquela em que uma infecção/condição inflamatória sub-clínica pré-existente ou moderadamente sintomática, se vai deteriorar com um aumento substancial da intensidade da resposta inflamatória durante os meses iniciais da reconstituição imune induzida pela introdução da TARV (Gaitán-Cepeda, *e col.*, 2008).

As lesões orais estão entre os sinais precoces de uma infecção com VIH e constituem factores preditivos da progressão da doença. A introdução da TARV contribuiu para uma redução global da sua incidência e prevalência e mudou os padrões das lesões orais em crianças e adultos (Ramirez-Amador, *e col.*, 2011). No entanto, não

está ainda esclarecido se as doenças orais participam no ciclo etipatogénico da SIRI (Tsang e Samaranayake, 2009).

2. Definição

Um dos maiores obstáculos à qualidade da investigação da SIRI tem sido a dificuldade de estabelecer uma definição que possa ser amplamente utilizada por todos os investigadores. Esta dificuldade em desenvolver uma definição universal assenta em vários factores, a saber: a grande variedade de IO subjacentes associadas à SIRI; a necessidade de incorporar o despiste de infecções clínicas silenciosas e o agravar de uma IO previamente diagnosticada; a dificuldade de refutar a hipótese de existência de um processo microbiológico ou toxicidade medicamentosa desconhecidos à data como causa da apresentação clínica observada num paciente em particular (Shelburne, *e col.*, 2006).

A existência de dificuldades na definição desta entidade clínica é corroborada pelas diferentes definições de SIRI que têm vindo a ser propostas ao longo dos anos, por diferentes autores em várias publicações (Anexo 1).

Apesar de existirem diversas definições, está bem estabelecido que esta síndrome se manifesta após o início da TARV aquando da recuperação da resposta sistema imune.

O aspecto mais importante da RI é a restauração da resposta imune mediada por células, para que as infecções possam ser controladas ou erradicadas. No entanto, em alguns pacientes, esta restauração imune pode provocar um quadro imunopatológico aquando da erradicação da infecção, sendo erradamente interpretada como IO, pois resulta da restauração e não da perda da resposta imune mediada por células (French, 2009).

A reconstituição imune é definida como uma contagem de linfócitos CD4+ com uma contagem inferior a 200 células/mm³ e como um aumento superior ou igual a 100 células em relação aos valores base no início da TARV (Tsang e Samaranayake, 2009).

A inexistência de consenso na definição significa que o diagnóstico da SIRI é fortemente baseado na exclusão e em critérios de diagnóstico específicos das IO que incorporam dados laboratoriais e clínicos (Tsang e Samaranayake, 2009).

3. Factores de risco

Foram inicialmente propostos quatro factores principais associados ao aumento do risco de desenvolver SIRI: 1) contagem inicial de linfócitos CD4+; 2) resposta virológica à TARV; 3) carga antigénica de uma infecção oportunista pré-existente e 4) período de tempo do início da TARV após uma infecção oportunista.

A realização de análises de regressão simples e múltipla visando a percepção de qual ou quais dos factores supracitados teria maior peso isoladamente ou em conjunto, efectuada por Grant, *e col.* revelou vários aspectos interessantes. Tendo em conta os resultados desta análise apenas a variável “presença de uma IO com elevada carga antigénica” pode ser considerada como um factor de risco isolado, não existindo qualquer outra característica base que possa prever um maior risco de desenvolver SIRI.

No entanto, através da aplicação do modelo de regressão de Cox, controlados para os parâmetros imunológicos e virológicos ao longo do tempo, verificou-se que a contagem e percentagem inicial de CD4+, bem como os níveis de carga viral de VIH são factores preditivos do SIRI, tal como se tinha especulado inicialmente (Grant, *e col.*, 2010).

Através dos dados obtidos nas duas análises de regressão podemos concluir que existe uma relação complexa entre os valores imunológicos e virológicos iniciais, mais particularmente entre a sua variação ao longo do tempo e o desenvolvimento do SIRI (Grant, *e col.*, 2010).

Conclui-se também que o início precoce da TARV, logo após o início do tratamento para uma IO, à excepção da tuberculose (TB), não aumenta o risco de desenvolver SIRI (Beishuizen e Geerlings, 2009; Grant, *e col.*, 2010) não existindo qualquer variação significativa na sua taxa de incidência (Bonham, *e col.*, 2008; Grant, *e col.*, 2010), pelo que o seu início não deve ser retardado como precaução (Grant, *e col.*, 2010). Para além de não estar associado a um aumento do risco de SIRI, o início precoce da TARV constitui uma opção com marcados benefícios terapêuticos, resultando em menos mortes e menos eventos de SIDA (Bonham, *e col.*, 2008).

3.1. Contagem inicial de linfócitos CD4+

Quando analisamos este factor de risco, temos de ter em conta três parâmetros: contagem inicial de células CD4+, grau absoluto de aumento de células CD4+ e aumento da percentagem de CD4+.

A SIRI ocorre mais frequentemente em pacientes cuja contagem inicial de células CD4+, aquando do início da TARV, é **menor que 200 células/ μ l** (Bonham, *e col.*, 2008; Beishuizen e Geerlings, 2009), correspondente a estadios avançados de VIH/SIDA e que nunca foram sujeitos a TARV (Bonham, *e col.*, 2008). Esta associação é coerente, visto que uma baixa contagem de CD4+ aumenta a probabilidade de existir uma disseminação de um agente patogénico com o qual o sistema imune restaurado pode reagir após a iniciação da TARV (Shelburne, *e col.*, 2006). O grau de imunossupressão vai assim condicionar uma lesão progressiva do sistema imune, desregulando os mecanismos reguladores homeostáticos (Bonham, *e col.*, 2008; Beishuizen e Geerlings, 2009). A SIRI raramente ocorre em indivíduos que, ao começarem a TARV, apresentem uma contagem de CD4+ maior que 350 células/ μ l (Bonham, *e col.*, 2008).

O grau absoluto de aumento da contagem de CD4+ com a TARV não é um factor de risco, no entanto o aumento da percentagem relativa de CD4+ maior que 12%, ou um aumento da razão CD4/CD8 maior que 0.33 nos primeiros 30 dias de TARV, tem sido apontado como estando associado ao aumento da frequência da SIRI (Bonham, *e col.*, 2008). Não se pode no entanto excluir a possibilidade de o risco de SIRI ser mais baixo para determinadas infecções oportunistas, independentemente da contagem de células CD4+ (Muller, *e col.*, 2010).

3.2. Resposta virológica

Os pacientes que nunca foram submetidos a TARV e que desenvolvem uma excelente resposta virológica ao tratamento, em que nos primeiros 90 dias se verifica uma diminuição superior a 2 valores na escala logarítmica da carga viral (log) de VIH-1 (RNA) possuem um maior risco de desenvolver SIRI (Bonham, *e col.*, 2008; Beishuizen e Geerlings, 2009). Em populações TARV-naïves, a resposta virológica é normalmente favorável, quer os pacientes desenvolvam ou não SIRI. No geral, nos indivíduos que não desenvolvem uma resposta virológica a probabilidade de atingirem

uma recuperação imunológica significativa é baixa, existindo portanto um menor risco de desenvolver SIRI. Populações com resistência virológica extensa ou regimes de TARV ineficazes, possuem um maior risco de novos eventos de SIDA que de propriamente desenvolver SIRI (Bonham, *e col.*, 2008).

Uma rápida diminuição dos níveis de RNA de VIH-1 durante os primeiros 3 meses de terapia foi descrita como sendo um factor altamente associado ao desenvolvimento do SIRI (Shelburne, *e col.*, 2006).

3.3. Carga antigénica

Na presença de IO, identificadas previamente à terapia para o VIH, pode existir benefício em protelar o início da TARV até que o período de terapia para a IO esteja finalizado. A decisão de quando iniciar a TARV deve ser feita caso a caso, dependendo do tipo de IO e da gravidade da infecção. A carga antigénica de uma IO pode ser um indicador de risco de SIRI (Bonham, *e col.*, 2008).

Pacientes com uma carga antigénica aumentada associada a um agente patogénico oportunista aquando do início da TARV têm um maior risco de desenvolver TARV. Num estudo efectuado em doentes com tuberculose (TB), verificou-se que aqueles indivíduos que sofriam de formas disseminadas de TB, tinham uma maior incidência de SIRI quando comparados com aqueles que sofriam apenas de uma infecção pulmonar localizada e que tinham uma carga antigénica mais baixa (Beishuizen e Geerlings, 2009).

A interacção entre a carga antigénica e a eliminação antigénica com a recuperação da imunidade celular/específica e a recuperação dos sub-tipos de células T, possui uma dinâmica complexa cujos detalhes serão explorados nas secções seguintes desta monografia (Bonham, *e col.*, 2008).

3.4. Outros potenciais factores de risco

Existem outros factores de risco propostos, que podem incluir o género, idade, ou regime específico de TARV. Apesar de alguns estudos retrospectivos indicarem que os homens têm **duas a três vezes maior** probabilidade de desenvolver SIRI, é hoje aceite que o género não é um factor de risco independente. A idade também não foi

estabelecida como um factor de risco. Mais uma vez, a extrapolação destes dados para todas as condições de SIRI pode ser incorrecta, e a idade e género podem mesmo ser factores de risco específicos para cenários concretos de SIRI provocados por determinado (s) agente(s) patogénico(s) (Bonham, *e col.*, 2008).

Alguns estudos recentes têm demonstrado que diferentes tipos de SIRI estão associados a diferentes perfis genéticos. Os quadros clínicos de SIRI despoletados por infecção por *Citomegalovírus* (CMV) têm sido identificados com maior prevalência em populações com HLA do haplótipo B44, comparativamente com os grupos que não desenvolveram SIRI. Alguns polimorfismos de genes que codificam para citocinas envolvidas na resposta imunitária às IO (níveis aumentados de IL-6 podem explicar a resposta exuberante de Th1 a certos microorganismos) (Murdoch, *e col.*, 2007) podem ser um factor chave na diminuição da produção de citocinas, e assim constituir um factor protector contra SIRI, mais especificamente nas suas formas associadas a *Micobacterium* spp. e Herpes vírus (Beishuizen e Geerlings, 2009).

Estas predisposições genéticas, podem explicar parcialmente a razão da existência de diferentes tipos de manifestações em pacientes com cargas antigénicas e respostas imunológicas semelhantes à TARV.

4. Diagnóstico

Devido a uma ampla variação nas apresentações clínicas e ao grande espectro de sintomas e etiologias que são identificados continuamente, **o diagnóstico da SIRI permanece problemático** (Murdoch, *e col.*, 2007).

Não existe nenhum teste de diagnóstico específico para a SIRI, e o seu diagnóstico diferencial é complexo. Teoricamente, qualquer agente patogénico que causa uma IO devido à existência de uma resposta imune celular limitada pode mimetizar o desenvolvimento de SIRI em pacientes com imunidade reconstituída. Assim, a principal dificuldade no diagnóstico é a diferenciação entre SIRI e a recidiva de uma infecção (Bonham, *e col.*, 2008; Tsang e Samaranayake, 2009).

O consenso actual a nível de processo de diagnóstico converge na identificação de cinco critérios-chave, mas não existe nenhuma *guideline* universal que reúna critérios de diagnóstico e diagnóstico diferencial inequívocos.

Alguns autores propuseram e sistematizaram 5 critérios fundamentais para o diagnóstico: 1 – Serologia positiva para o VIH confirmada laboratorialmente; 2 – Associação temporal entre o desenvolvimento de SIRI e o início de TARV; 3 – Resposta eficaz à terapêutica TARV, medida através de sinais como o aumento da contagem de CD4+ e diminuição da carga viral; 4 – Deterioração clínica caracterizada por um processo inflamatório; 5 – Exclusão de outras causas que possam causar manifestações clínicas semelhantes (Bonham, *e col.*, 2008; Beishuizen e Geerlings, 2009; Tsang e Samaranayake, 2009).

Dentro deste último parâmetro, são várias as situações clínicas que podem provocar manifestações clínicas sobreponíveis e que terão que ser investigadas: toxicidade induzida pela resistência aos medicamentos e má absorção dos mesmos; baixa adesão terapêutica do paciente ao regime antiretroviral (Bonham, *e col.*, 2008; Beishuizen e Geerlings, 2009; Tsang e Samaranayake, 2009); sobre-infecção por outros agentes patogénicos; atraso da recuperação imune após o início da TARV; terapia inadequada para uma infecção pré-existente ou desenvolvimento de complicações não infecciosas (Tsang e Samaranayake, 2009).

Assim, presentemente, o diagnóstico de SIRI é um diagnóstico de exclusão (Bonham, *e col.*, 2008), o que obviamente coloca limitações e dificuldades no estabelecimento desse diagnóstico.

Como referido previamente, a principal dificuldade estabelece-se ao nível da diferenciação da SIRI e a recidiva de infecção decorrente do próprio quadro de imunodeficiência já presente (Anexo 2).

Apesar de permitirem um melhor diagnóstico da SIRI, a inexistência de um critério de diagnóstico universal prende-se com as limitações existentes nos critérios atrás referidos.

Estas limitações foram analisadas em detalhe por Tsang e Samaranayake tendo sido identificados **quatro** aspectos fundamentais.

Em primeiro lugar estes não são suficientemente categóricos, apresentando algum grau de ambiguidade, na medida em que não reconhecem a variação do intervalo de tempo possível entre o início da TARV e aparecimento do SIRI, que de acordo com a literatura pode ser altamente heterogéneo, variando entre algumas semanas e 4 anos.

Segundo, nalguns casos não há diferenças significativas na magnitude do aumento da contagem de células CD4+, nem da redução de RNA viral no plasma entre

indivíduos infectados com VIH que desenvolvem SIRI e os que não desenvolvem, colocando sérias limitações à utilização destes indicadores como factores de diagnóstico.

Terceiro, a maioria dos estudos sobre SIRI são retrospectivos, e os dados detalhados sobre as alterações que ocorrem na resposta imune do hospedeiro nos casos de SIRI não são documentadas de forma clara, como o seriam no caso de um estudo prospectivo em que essa documentação fosse planeada de antemão.

Quarto, não existem biomarcadores específicos para a SIRI, sendo utilizado um grande leque de biomarcadores, utilizando diversas técnicas para diagnosticar diferentes agentes patogénicos. Para além disto, por vezes o número de células CD4+ e CD8+ no sangue, bem como a sua actividade/viabilidade, não corresponde aos valores encontrados nos tecidos infectados ou inflamados, sendo que as amostras sanguíneas podem não reflectir com exactidão a concentração de biomarcadores no local da infecção. Este fenómeno pode corresponder a uma compartimentalização da resposta, em que o número de células circulatórias CD4+ e CD8+, bem como a sua competência funcional a nível do plasma, não correspondem aos existentes a nível do tecido inflamatório periférico, pelo que as medições efectuadas no sangue podem não reflectir a actual concentração de marcadores nas regiões afectadas e assim o quadro global inflamatório (Tsang e Samaranayake, 2009).

5. Patogénese

Teoricamente, qualquer agente patogénico que causa uma IO devido à existência de uma resposta imune celular limitada pode mimetizar o desenvolvimento de SIRI em pacientes com imunidade reconstituída (French, 2009; Tsang e Samaranayake, 2009). As características clínicas da SIRI e a sua associação com IO específicas sugerem que a SIRI é um processo determinado pelos agentes patogénicos existentes (Bonham, *e col.*, 2008; French, 2009), em situações em que a homeostase normal do sistema imune se encontra desregulada e é assim traduzida numa resposta inflamatória sobredimensionada (Bonham, *e col.*, 2008; Beishuizen e Geerlings, 2009). Esta síndrome vai afectar componentes que normalmente mantêm a homeostase e modulam a função das células efectoras do sistema imune. Ao serem danificados estes mecanismos de controlo homeostático, vai ocorrer uma reacção exagerada a certos estímulos de

carácter antigénico, causando respostas inflamatórias patológicas em pacientes com SIRI.

Os mecanismos exactos da imunopatogénese da SIRI não estão ainda completamente esclarecidos, sendo que a tendência actual da comunidade científica vai no sentido de que esta resposta resultará principalmente da combinação de três aspectos: grau da RI após TARV; carga antigénica pré-existente; susceptibilidade específica do hospedeiro (Tsang e Samaranayake, 2009).

5.1. Grau de reconstituição imunológica

A supressão do VIH e o aumento das células T CD4+ através do potente efeito do TARV ocorre principalmente devido à redistribuição de células com fenótipo de memória (CD45RO) do tecido linfóide, mantendo-se os níveis de VIH baixos com a restauração da actividade tímica e a produção de células CD45RA virgens. O aparecimento da SIRI está associado a uma grande variação na contagem das células T CD4+, ocorrendo mais frequentemente em pacientes com um aumento mais rápido e demarcado desta contagem celular. O seu aparecimento é também mais frequente em pacientes com patologia generalizada. Estes fenómenos podem ser explicados por uma resposta imune activada pela presença de uma concentração elevada de antígenos e mediada por um aumento repentino de células B e T (Tsang e Samaranayake, 2009).

O aumento numérico de CD4+ em circulação está bem descrito, mas muito está por descrever no que concerne às características, especificidade e função destas células. A natureza da intensidade desta resposta imune mediada por células pode ser responsável pelos casos de SIRI com início precoce (Shelburne, *e col.*, 2006).

Segundo a literatura, o processo de aumento de células CD4+ após o início da TARV decorre de forma característica em 2 fases: na primeira fase, observa-se um aumento inicial e rápido das células T memória nas primeiras 1-2 semanas e que se estende até aos primeiros 2-3 meses (Dhasmana, *e col.*, 2008); seguido de um aumento constante em células T indiferenciadas que continua durante anos, caso exista uma terapia correcta estabelecida de forma contínua.

A primeira fase da restauração da resposta imune mediada por células, após o início da TARV, é a reconstituição da resposta das células de memória bem como uma diminuição na morte celular por apoptose (Dhasmana, *e col.*, 2008; Shankar, *e col.*,

2008). Alguns relatos iniciais descrevem que células de memória activadas (CD4+CD45RO+) são responsáveis pela fase incremental inicial da recuperação de células CD4+ após uma TARV bem sucedida. A recuperação de resposta a antígenos específicos ocorre também durante a fase inicial, provavelmente devido a uma redistribuição linfóide periférica (Shankar, *e col.*, 2008) ao invés de uma proliferação específica *de novo* tímica de CD4+ (Shelburne, *e col.*, 2006; Shankar, *e col.*, 2008).

A segunda fase vai ocorrer 4-6 semanas após o início da TARV, sendo caracterizada por um aumento de linfócitos CD4+CD45RA+CD62L (células virgens), bem como uma mudança nos receptores das células T de Th2 para Th1 (Ramirez-Amador, *e col.*, 2011). Podemos classificar as células CD4+ em 3 categorias diferentes: T Helper (Th), T Memória e T Regulatória (Treg), sendo que alguns autores consideram estas últimas como um subgrupo das Th. As células Th podem ainda dividir-se em Th1, Th2, Th17 e células T foliculares auxiliares (Tfh) consoante a sua produção de citocinas e funções (Corthay, 2009).

As células pró-inflamatórias **Th17** e as células anti-inflamatórias **Treg** parecem desempenhar um papel bastante relevante na patogénese da SIRI (Beishuizen e Geerlings, 2009). As células Th0 (virgens) têm a capacidade de se diferenciarem em Treg via sinalização de TGF- β , IL-7 e IL-10. Uma disrupção nesta sinalização pode interferir com o equilíbrio entre uma resposta imune controlada e o desenvolvimento de um estado inflamatório exagerado. A IL-6 é fundamental neste equilíbrio: na presença de TGF- β , a IL-6 induz preferencialmente a proliferação de Th17; na sua ausência, ocorre a diferenciação em Treg (Ramirez-Amador, *e col.*, 2011).

5.1.1. Células Treg

As Treg são susceptíveis à infecção por VIH e o seu número também se encontra diminuído na SIDA (Shelburne, *e col.*, 2006).

As células Treg (CD4+CD25+FoxP3+) (Shelburne, *e col.*, 2006) mantêm activamente um equilíbrio do sistema imune bem como a homeostasia das células T. A sua ausência ou disfunção resulta numa desregulação grave do sistema imune, levando a uma linfoproliferação e doenças auto-imunes. São também definidas como as células T responsáveis pela supressão de actividades potencialmente perniciosas por parte das células Th (Corthay, 2009). Estas células desempenham um papel fundamental no

controlo da resposta imune a bactérias, parasitas e fungos (Seddiki, *e col.*, 2009) através da sua capacidade intrínseca de fornecer um sinal inibitório ou de *feedback* negativo na regulação da resposta imune (Shelburne, *e col.*, 2006). Visto que a SIRI resulta de uma resposta inflamatória exagerada a antigénios, as células Treg podem desempenhar um papel central na sua imunopatogénese (Seddiki, *e col.*, 2009).

Nos pacientes que sofrem de SIRI verifica-se um aumento do número de Treg quando comparados com pacientes saudáveis ou pacientes que não iniciaram ainda TARV, sendo este aumento evidente no pico dos sintomas da síndrome (Seddiki, *e col.*, 2009). Em condições normais existe uma relação de 2:1 entre células Th17 e Treg, razão essa que é alterada durante o processo de reconstituição imune (Beishuizen e Geerlings, 2009).

Apesar de os níveis de Treg aumentarem nos pacientes com SIRI, a sua função parece estar diminuída bem como a sua capacidade de inibir a proliferação de células CD4+, quando comparadas com Treg de controlos saudáveis. Estas células reguladoras apresentam também uma capacidade reduzida de diminuir a produção de TNF- α , IFN- γ e IL-6 quando comparadas com pacientes saudáveis (Seddiki, *e col.*, 2009).

Verificou-se também, através da expressão de Ki67 (marcador específico da activação de células Treg), que este aumento de células Treg se deve principalmente a uma proliferação após contacto com o antigénio e não a uma redistribuição celular. Este aumento de Treg é específico da SIRI, visto que em pacientes com infecção primária por VIH, onde existe uma substancial activação e proliferação de células CD4+, apenas se verifica um ligeiro aumento de Treg (Seddiki, *e col.*, 2009). Para sumarizar, a hipótese central formulada propõe que não obstante o aumento de células Treg em número induzido por activação pelos agentes patogénicos das IO, o quadro imunopatológico que se estabelece parece ser devido à perda de função destas células. Esta perda de função está associada a laterações no padrão citocínico produzido por estas células e nas decorrentes alterações de efeitos associados, explorados nas secções seguintes. As Treg têm a capacidade de produzir IL-10, inibindo a proliferação e produção de citocinas por parte das CD4+ bem como a proliferação de CD8+ induzida pelo VIH (produtores de perforina), limitando assim a resposta imune contra antigénios microbianos. A resposta quer das células Th1 quer das Th2 pode também ser controlada por Treg produtores de IL-10 (Shankar, *e col.*, 2008). Nos pacientes que desenvolvem SIRI verifica-se que os níveis de IL-10 estão aumentados (Shankar, *e col.*, 2008;

Seddiki, *e col.*, 2009), o que pode indicar que há uma tentativa de regulação das células efectoras CD4+ por parte dos Treg (Seddiki, *e col.*, 2009).

5.1.2. Células Th17

As células Th17 são uma pequena população de células Th, tendo sido descritas como a fonte predominante de IL-17. A ampla distribuição de receptores para esta citocina nas células humanas, bem como a diversidade da sua expressão leva-nos a considerar a existência de um espectro pleiotrópico de actividade que pode estender-se além da imunologia com o potencial de actuar em vários tipos celulares. Não obstante, presume-se que a sua função predominante seja de mediador pró-inflamatório através de vários mecanismos (Afzali, *e col.*, 2007).

Localmente a IL-17 estimula a produção de IL-6, óxido nítrico e prostaglandina E2 (PGE₂), tendo um efeito sinérgico com outras citocinas inflamatórias como IL-1 β , TNF α , IFN- γ e o ligando CD40 (aumentando o nível de marcadores de superfície CD40), resultando numa *up-regulation* da expressão genética, bem como progressão e amplificação da inflamação local (Afzali, *e col.*, 2007).

Esta citocina vai também mediar a quimiotaxia dos neutrófilos e monócitos para os locais da inflamação através do mediador quimiotáctico IL-8, proteína quimiotáctica dos monócitos (MCP-1) e proteína Gro- α (Afzali, *e col.*, 2007).

A IL-17 aumenta também a produção hematopoiética de factores de crescimento, como por exemplo factor estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) e granulócitos-monócitos (GM-CSF), que promovem o crescimento e maturação das células mielóides (Afzali, *e col.*, 2007).

Para além disso, a IL-17 actua como uma ponte entre a resposta imunitária inata e adquirida, através do aumento da indução da produção de moléculas co-estimulatórias, como o ICAM-1, noutras proteínas e a sua chegada aos locais de inflamação (Afzali, *e col.*, 2007).

5.1.3. Células CD8+

Durante a SIRI verifica-se um nível de activação aumentado de vários subtipos de linfócitos CD8+ (memória efectores, efectores terminais e efectores) (Cianchetta-

Sivori, *e col.*, 2007; Murdoch, *e col.*, 2009), através da expressão do marcador de superfície CD38 (Murdoch, *e col.*, 2009).

Este aumento é mais demarcado nas células CD8+, mas também se verifica nas células CD4+ (expressão aumentada de CD38 e HLA-DR). Estes dados podem ser utilizados como importantes biomarcadores para identificar pacientes cujo sistema imune se encontra activado, estando em risco de SIRI. É de salientar que, quando comparado com indivíduos que não sofrem de SIRI, os níveis de carga viral são idênticos, podendo sugerir que a activação é derivada de outros agentes que não o VIH. Os linfócitos CD8+ efectores, para além da sua função citotóxica, vão também produzir citocinas, tais como IL-2, IFN- γ , TNF- α e perforina, bem como várias granzimas (Murdoch, *e col.*, 2009).

Devido à sua distribuição periférica e função efectoras imediata, estes linfócitos podem mediar uma resposta imediata, mas não sustentada, a antígenos periféricos. Os linfócitos CD8+ podem assim estar na origem de manifestações da SIRI em casos de início precoce em pacientes com baixas contagens iniciais de linfócitos CD4+ (Murdoch, *e col.*, 2009).

5.1.4. Factores Humorais – citocinas

Este padrão de activação celular, leva-nos a um ambiente citocínico particular que conduz aos fenómenos inflamatórios observados na SIRI, estando sugerida a existência de um desequilíbrio entre citocinas reguladoras e efectoras nos pacientes com SIRI (Seddiki, *e col.*, 2009).

Nos pacientes VIH+ positivos cujo diagnóstico clínico era SIRI verificou-se o aumento da resposta celular de CD4+ em termos de produção de IFN- γ e IL-2 quando comparado com indivíduos VIH- (Seddiki, *e col.*, 2009), verificando-se também um aumento de níveis plasmáticos de IL-4 e IL-6 quando comparados com pacientes saudáveis (Seddiki, *e col.*, 2009).

Os valores de IL-7 estão inversamente relacionados com a contagem de células CD4+. Em indivíduos infectados com VIH com uma baixa contagem destes linfócitos prévia ao início da TARV, observam-se normalmente níveis de IL-7 elevados (Beishuizen e Geerlings, 2009). Com o início da TARV verifica-se um aumento da

contagem de CD4+ e uma diminuição progressiva dos níveis circulatórios de IL-7 para valores perto dos normais, nunca chegando a normalizar completamente. Nos pacientes que sofrem eventos de SIRI verifica-se, no entanto, que após a TARV os níveis de IL-7 persistem elevados, em contraste com os pacientes que não sofrem da síndrome (Seddiki, *e col.*, 2009). A capacidade das Treg de suprimirem a proliferação de CD4+ está significativamente reduzida na presença de IL-7, sendo que a IL-2 e IL-4 promovem igualmente a redução dessa capacidade supressora (Seddiki, *e col.*, 2009).

Como se verifica, todos estes factores humorais se enquadram numa rede complexa de eventos, com funções específicas inerentes a cada citocina (Anexo 3).

5.2. Carga antigénica

Em pacientes que desenvolvem uma infecção oportunista enquanto iniciam TARV, a SIRI pode simular uma recaída paradoxal da infecção. No entanto, observa-se de forma consistente que é impossível efectuar culturas dos agentes patogénicos recolhidos, sendo uma indicação de que a resposta imune se encontra dirigida aos antígenos dos agentes oportunistas, tornando-os inviáveis. Por outro lado, em certos casos podem ser isolados agentes patogénicos de locais afectados em pacientes com uma infecção sub-clínica, que será provavelmente revelada pela RI após a iniciação do TARV (Tsang e Samaranayake, 2009).

No que diz respeito à vertente auto-imune destas IO, ainda não está esclarecido se estas estão relacionadas com a SIRI, no entanto sabe-se que pelo menos a doença de Graves-Basedow pode ser uma complicação da RI iniciada pela TARV, existindo também registos para a artrite reumatóide (Tsang e Samaranayake, 2009).

5.3. Susceptibilidade específica do hospedeiro

Outro possível mecanismo implicado, poderá ser a susceptibilidade genética do hospedeiro a efeitos da resposta imune exuberante aos antígenos, durante a RI. Estão registadas situações de polimorfismo nos genes do HLA e em determinadas citocinas nalgumas infecções. Estes polimorfismos são responsáveis por diferentes aspectos da resposta do hospedeiro e podem assim explicar parcialmente o porquê de pacientes com cargas antigénicas e respostas imunológicas ao TARV semelhantes, terem diferentes respostas à SIRI (Tsang e Samaranayake, 2009). A susceptibilidade genética para diferentes subtipos de SIRI tem sido identificada, incluindo o polimorfismo do cluster

de codificação do TNF- α (TNF- α -308*2) e um polimorfismo da IL-6 (IL6-174*G) na doença com *Mycobacterium* (TB). Verificou-se também que polimorfismo HLA-B44, bem como haplotipos ancestrais HLA-A2, -B44, -DR4 bem como *single nucleotide polymorphisms* (SNP) na região 3'UTR do gene IL12B que codifica a cadeia p40 da IL-12, estão associados a maior susceptibilidade para subtipos de SIRI envolvendo IO com o vírus Herpes simplex (VHS) (Shelburne, *e col.*, 2006).

5.4. Visão global do mecanismo imunopatogénico

Não obstante o crescente número de publicações nos últimos anos continua ainda por determinar a natureza etiopatogénica exacta da SIRI, nomeadamente se esta resulta especificamente de uma resposta a uma elevada carga antigénica, de uma resposta sobredimensionada derivada da recuperação do sistema imune, da exacerbação da produção de citocinas pro-inflamatórias ou da falta de regulação imune devido a inabilidade de produzir citocinas regulatórias (Shelburne, *e col.*, 2006) ou, possivelmente de uma combinação destes processos.

A SIRI resulta indubitavelmente de uma complexa interacção entre o hospedeiro e o agente patogénico, a nível individual, que vai ser responsável pela heterogeneidade existente na frequência e severidade das reacções (Murdoch, *e col.*, 2007). A recuperação do sistema imune do hospedeiro é crítica para a patogénese da SIRI. Com a TARV, a imunidade adaptativa celular de um indivíduo é gradualmente reconstituída. No entanto, o *timing* da reconstituição dos sub-tipos de células T é variável. Durante a reconstituição, o equilíbrio de 2:1 entre as células pró-inflamatórias (Th17) e as anti-inflamatórias (Treg) do sistema imune pode tornar-se instável, levando à possibilidade de uma resposta desregulada (Bonham, *e col.*, 2008).

Após uma infecção, a remoção de antígenos é variável. Agentes patogénicos com uma remoção rápida são menos susceptíveis de gerar um evento de SIRI (como o *Pneumococcus*, responsável pela pneumonia pneumocócica). No entanto alguns agentes patogénicos como a *Mycobacterium* (TB), em que os antígenos persistem durante meses, possuem um maior risco de desenvolver SIRI (~33%). No geral, com a TARV, a reversão do sistema imune de um estado anérgico na presença de antígenos abundantes e na ausência dos mecanismos normais de regulação homeostática, cria o potencial para um evento de SIRI (Bonham, *e col.*, 2008).

Esta resposta desregulada parece ser exacerbada pela falta de uma supressão efectiva da resposta imune por parte dos Treg, apesar do seu aumento em número (Seddiki, *e col.*, 2009).

Os antigénios que vão incitar a resposta imunológica, no caso de SIRI infecciosa, são tipicamente previsíveis e derivados de elementos de superfície ou secretados directamente pelos agentes patogénicos. No entanto nos casos de SIRI não infecciosa (por exemplo doença de Graves-Basedow ou Lúpus Eritematoso sistémico (SLE) os mecanismos despoletantes continuam pouco claros (Dhasmana, *e col.*, 2008) podendo mecanismo patogénico ser diferente daquele descrito nesta monografia

6. Manifestações

A SIRI é normalmente categorizada pela associação com o agente etiológico (agente patogénico, doença auto-imune, inflamatória ou maligna) e também pelo cenário clínico.

6.1. Cenário Clínico

Quanto ao cenário clínico, podemos distinguir dois tipos de SIRI: a “paradoxal” e a “*unmasked*” (Murdoch, *e col.*, 2007; Bonham, *e col.*, 2008; Dhasmana, *e col.*, 2008; Beishuizen e Geerlings, 2009; French, 2009; Tsang e Samaranayake, 2009).

As infecções que vão provocar o aparecimento da SIRI podem ser sub-clínicas antes da iniciação da TARV e podem ser reveladas pela resposta imune. Este tipo de SIRI manifesta-se normalmente nos primeiros 3 meses de terapia, e podem mesmo ser isolados agentes patogénicos específicos de amostras de tecido obtidas em locais afectados, principalmente em tecido necrótico. Esta manifestação da SIRI é também denominada de SIRI *unmasked* (French, 2009; Tsang e Samaranayake, 2009). Neste caso o desenvolvimento clínico típico está normalmente muito acelerado, com manifestações atípicas abruptas, quer na severidade quer na localização (Bonham, *e col.*, 2008).

O início da TARV num paciente que recentemente recebeu tratamento para uma IO pode também resultar em SIRI, que neste caso pode assemelhar-se a uma recidiva paradoxal da infecção. Esta forma de SIRI ocorre geralmente, nos primeiros 3 meses da

terapia, mas pode igualmente manifestar-se mais tardiamente. Nestes pacientes a resposta imune parece ser dirigida a agentes patogénicos não viáveis, não sendo assim possível a cultura destes agentes a partir de tecidos recolhidos através de biópsias dos locais infectados. Este tipo de manifestação é denominado de SIRI “paradoxal” (French, 2009; Tsang e Samaranayake, 2009).

6.2. Microorganismos associados

A SIRI tem sido associada a um amplo espectro de agentes patológicos, bem como a condições auto-imunes, inflamatórias e malignas (Anexo 4).

Quando associada a agentes patogénicos intracelulares foi originalmente caracterizada dentro dos parâmetros de resposta de hipersensibilidade do tipo IV / mediada por células. A SIRI causada por *Mycobacteria* e *Cryptococcus* tem sido associada a características de uma resposta imune mediada por células Th1, incluindo o aumento do número de células T circulatórias que produzem citocinas, particularmente IFN- γ (French, 2009; Price, *e col.*, 2009). Este tipo de manifestações pode também apresentar-se como uma supuração dos nódulos linfáticos ou de outros órgãos afectados, podendo este aspecto reflectir uma resposta das células Th17, uma vez que induzem uma resposta mediada por neutrófilos (French, 2009).

As características clínicas e histopatológicas da SIRI associadas a agentes virais, sugerem um mecanismo patológico diferente, sendo o vírus varicela-zoster (VVZ), JC vírus e CMV associados à existência de um infiltrado inflamatório celular nos tecidos e órgãos (Beishuizen e Geerlings, 2009), com um predomínio de células CD8+. A reacção aquando da infecção do vírus da hepatite C reflecte, por exemplo, uma reconstituição da imunidade mediada por células (French, 2009; Price, *e col.*, 2009).

As células NK e as células T CD8+ têm um papel preponderante na resposta imune a vírus que provocam infecções persistentes como os vírus VVZ e VHS. Quando o agente responsável é o VVZ, verifica-se normalmente um aumento das células T CD8+ em circulação em adultos (Price, *e col.*, 2009; Tsang e Samaranayake, 2009), 1 mês após o início da TARV, ou 1 mês antes da manifestação clínica. No que diz respeito a pacientes co-infectados com VIH e HSV, dados preliminares indicam-nos uma associação entre o início do TARV com o aumento de células T efectoras/memória

(detectado pela presença de IFN- γ em ensaios imunológicos), mas não é possível determinar a contribuição específica das células T CD8+ (Price, *e col.*, 2009).

Em relação às doenças auto-imunes, a sua associação com a reconstituição auto-imune ainda não está totalmente esclarecida. No entanto, o aparecimento da doença de Graves-Basedow após o início da TARV em mais de 40 pacientes infectados com o VIH é uma prova convincente de que pelo menos esta doença auto-imune em particular, é uma complicação da reconstituição imune induzida pela TARV. O valor mediano da contagem de células CD4+ antes do início da TARV em pacientes que apresentavam a doença de Graves-Basedow durante a reconstituição imune induzida pela TARV era de 10 células/ μ L, indicando que uma imunodeficiência severa prévia poderá ser um factor de risco *major* (French, 2009).

A Sarcoidose é outra potencial complicação da reconstituição imune em pacientes que recebem TARV para a infecção do VIH (tal como a fotodermatite). Esta patologia pode apresentar-se até 3 anos após o início da TARV, e manifesta-se através das mesmas características presentes nos pacientes não infectados com VIH, parecendo estar associada a uma susceptibilidade aumentada à desregulação imune que induz a resposta de células Th1 contra antígenos desconhecidos, acentuando a inflamação granulomatosa existente na sarcoidose (French, 2009).

Os conhecimentos existentes sugerem que podem de facto existir mecanismos patogénicos para diferentes agentes patogénicos, podendo este facto resultar também de numa distinção entre SIRI paradoxal ou *unmasked* (Beishuizen e Geerlings, 2009).

Estas considerações podem sugerir que a SIRI é um resultado de uma resposta imune protectora no seu carácter, mas excessiva na intensidade, provavelmente porque se encontra indevidamente regulada, afectando assim várias populações celulares (French, 2009).

Entre os pacientes VIH+ que reagem favoravelmente ao tratamento através de TARV, os valores da incidência da SIRI podem variar segundo diferentes autores. No entanto uma meta-análise recente registou valores médios (intervalo de confiança de +/- 95%) de 16.1% [11,1%-22,9%] em estudos que avaliaram a incidência de SIRI independentemente do tipo de IO associada (Muller, *e col.*, 2010).

Verifica-se também uma variação destes valores consoante o agente infeccioso presente no organismo do paciente: retinite por CMV – 37,7 %; Meningite criptocócica – 19,5 %; *Mycobacterium tuberculosis* – 15,7 %; Leucoencefalopatia progressiva

multifocal (LPM) – 16,7 %; VVZ – 12,2 %, Sarcoma de Kaposi (SK) – 6,4 %. Estes valores foram encontrados por Muller, *e col.*, ao fazer uma revisão sistemática e meta-análise de 54 estudos de coorte, abrangendo 13.103 pacientes que iniciaram TARV (Muller, *e col.*, 2010).

No geral, a taxa de mortalidade é de 4,5% em pacientes com SIRI, mas a proporção é muito mais alta se associada a Meningite criptocócica (20,8%). No entanto, em países sub-desenvolvidos, a existência de possíveis sub-diagnósticos ou mesmo o limite de recursos disponíveis, podem contribuir para uma elevada taxa de mortalidade (Muller, *e col.*, 2010).

As elevadas incidências de SIRI que foram referidas nalguns estudos retrospectivos, de forma díspar face aos restantes dados na literatura, reflectem provavelmente diferenças associadas às definições de quadros clínicos de SIRI utilizadas, ao efeito da procura activa de casos utilizando dados retrospectivos, a ausência de um teste de diagnóstico uniforme para a SIRI ou mesmo a utilização de diferentes populações de estudo. Enquanto alguns casos de SIRI são claros, outros casos são menos definitivos (Grant, *e col.*, 2010).

6.3. Manifestações orais

Como já foi referido, teoricamente qualquer agente patogénico causador de uma IO poderá provocar SIRI em pacientes com imunidade reconstituída, e não existe nenhuma razão para acreditar que a cavidade oral seria diferente (Tsang e Samaranayake, 2009). Infelizmente os estudos acerca das manifestações orais da SIRI são limitados.

São comuns várias IO em pacientes VIH+, nas quais se incluem: candidíase orofaríngea (CO), Leucoplasia pilosa (LP), úlceras orais recorrentes (UOR), herpes oral (HO), SK, eritema gengival linear (EGL) e periodontite/gengivite ulcerativa necrosante (PUN/GUN) (King, *e col.*, 2002). No entanto, com a introdução da TARV verificaram-se alterações nos padrões da doença oral associada ao VIH, havendo uma evolução do espectro destas doenças na era da TARV. Através de análises retrospectivas concluiu-se que existe uma diminuição na ocorrência de CO, LP e SK, não havendo qualquer variação da frequência de UOR. Contrariamente, verificou-se um aumento de verrugas orais e doença das glândulas salivares (Greenspan, *e col.*, 2001; King, *e col.*, 2002).

6.3.1. *Candidíase orofaríngea, Leucoplasia pilosa, Úlceras orais recorrentes*

Um estudo retrospectivo realizado em França fez uma revisão da incidência da CO associada à SIRI em 474 pacientes, por um período de 10 anos. Verificou-se um aumento significativo da incidência da CO e candidíase vaginal nos 2 primeiros meses após a iniciação da TARV. No entanto, visto que apenas estava disponível a contagem de CD4+ e poucos mais dados clínicos ou laboratoriais, o autor não pôde concluir que a candidíase observada era uma forma definitiva de SIRI (Tsang e Samaranayake, 2009).

Um outro estudo, no entanto, comparou dois grupos diferentes, um pré-TARV e outro pós-TARV, através de um estudo transversal, concluindo que existe uma diminuição de CO (Greenspan, *e col.*, 2001) e LP (de 25,8% para 11,4%), não existindo qualquer variação para UOR (King, *e col.*, 2002).

Apesar desta marcada diminuição, a CO, a LP e as UOR foram identificadas em indivíduos com evidência de RI em determinado momento, quando sob um regime de TARV. Ramirez-Amador *e col.* conseguiram observar uma relação cronológica entre a RI e o início das lesões, estabelecendo assim uma ligação causal, através de um estudo prospectivo efectuado entre Setembro de 2003 e Março de 2005.

Foram seguidos 4 critérios sequenciais de forma a escolher os casos de SIRI, incluindo: consultas de seguimento por tempo suficiente para determinar o grau de recuperação e a simultânea detecção de manifestações clínicas; adequada resposta viral à TARV (redução e pelo menos 1 log no primeiro mês, indetectável no sexto mês); recuperação de células CD4+ maior ou igual a 50 células/ μ L, estando assim implícita a obtenção de uma contagem maior que aquela habitualmente existente em eventos atribuídos a IO; desenvolvimento de manifestações clínicas suficientemente documentadas e, concomitantemente, prescrever o ponto atrás referido. Foram ainda excluídas lesões já presentes e que continuaram ou pioraram durante o decorrer do tratamento, de modo a excluir uma evolução expectável da doença

Durante o *follow-up* 37 dos 71 pacientes (52,1%) que mostraram sinais de RI desenvolveram lesões orais. Foram identificados 21 casos de LP (29,6%), 15 de CO sendo que 6 destes correspondem a uma combinação CO-LP, 3 casos de SK combinado com LP (4,2%), e ainda 5 casos de UOR.

De todos os casos descritos, 2 casos de Candidíase pseudomembranosa (COPs), 3 LP, 2 UOR e 1 SK enquadravam-se em todos os critérios acima definidos

Os dois casos de COPs identificados como possíveis eventos de SIRI ocorreram quando os pacientes mostravam uma contagem de linfócitos CD4+ bem acima do patamar de risco desta lesão (668 e 248 células/ μ L, respectivamente, sendo o patamar de risco menor que 200 células/ μ L), para além de se verificar uma resposta prolongada e contínua ao tratamento. Este facto foi também verificado para os casos de LP e UOR.

Os casos apresentados neste estudo são, assim, melhor explicados através da RI ao invés de uma imunodeficiência existente, podendo ser distinguidos de uma deterioração ou nova manifestação e uma IO (Ramirez-Amador, *e col.*, 2009).

Gaitán-Cepeda *e col.* verificaram que pacientes com VIH/SIDA sujeitos a TARV e que apresentavam uma contagem de linfócitos CD4+ maior que 500/ml bem como de carga viral indetectável, sofrem de IO e consequentes lesões orais. Apesar de estes pacientes atingirem contagens de CD4+ óptimas, bem como um controlo da carga viral para valores indetectáveis, as manifestações orais podem aparecer, podendo, então, ter sido provocadas por um episódio de SIRI.

Verificou-se neste mesmo estudo que entre os vários grupos estudados, o grupo que apresentou maior prevalência de IO e consequentes lesões orais foi o grupo que atingiu a imunocompetência máxima (CD4+ maior que 500/ml) e cargas virais indetectáveis, enquanto que o grupo com prevalência mais baixa foi o que apresentou apenas um aumento de células CD4+ sob TARV. Quando se ajustou este grupo em termos de carga viral, verificou-se que a prevalência aumentou, o que mais uma vez nos sugere que a carga viral é um factor de risco importante (Gaitán-Cepeda, *e col.*, 2008). Neste estudo, envolvendo 1100 indivíduos VIH+, foram identificados 86 indivíduos que possuíam evidência quantitativa de RI, tendo sido distribuídos por três grupos consoante a sua resposta imunológica e carga viral. No grupo que atingiu a imunocompetência máxima (já acima referido) constituído por 17 indivíduos, 6 apresentavam um tipo de LO, distribuídas da seguinte forma: 4 casos de LP, 4 casos de candidíase eritematosa (COEr), 2 casos de queilite angular e um caso de COPs (Gaitán-Cepeda, *e col.*, 2008).

Perante estes dados levanta-se a possibilidade de as lesões orais observadas poderem estar relacionadas com a RI, e constituírem na realidade episódios de SIRI.

Estão também descritos por Jevtovic *e col.* 3 episódios de queilite angular em pacientes com RI. O estudo acima referido é retrospectivo, com uma população em 389

pacientes VIH+ que receberam tratamento de Janeiro de 1998 a Maio de 2004, tendo em conta a carga viral bem como a RI.

6.3.2. *Sarcoma de Kaposi*

A TARV provoca uma diminuição da incidência de SK, prolongando o tempo até à falha de tratamento, levando à resolução de lesões individuais bem como diminuindo a carga viral de VHS-8 (Bower, *e col.*, 2005).

Num estudo de coorte efectuado por Bower *e col.* a 5.832 pacientes, foram identificados 150 indivíduos que nunca tinham recebido TARV e que apresentavam SK pela primeira vez. Dez destes pacientes apresentaram uma progressão clínica rápida da doença dentro dos 2 primeiros meses do início da TARV, quando comparadas com uma progressão mais lenta semanas a meses antes do início da TARV. Através desta relação temporal entre o início da TARV e a progressão agressiva dos sintomas, este tipo de SK foi definido como sendo um evento de SIRI. Pacientes com uma maior contagem de linfócitos CD4+ parecem ser mais susceptíveis, possuindo uma taxa de re-imunização subsequente diminuída (Bower, *e col.*, 2005).

6.3.3. *Verrugas orais*

A prevalência das verrugas orais, associadas ao VPH tem vindo a aumentar na era da TARV (Patton, *e col.*, 2000; King, *e col.*, 2002), verificando-se mesmo um aumento de 5% para 26% quando comparada uma fase pré-TARV e pós-TARV (Greenspan, *e col.*, 2001).

Num estudo de caso-controlo aninhado/anichado efectuado por (King, *e col.*, 2002) entre Janeiro de 1997 e Dezembro de 1999 verificou-se que existia uma prevalência de 2,6%, bem como uma incidência de 1,6% no aparecimento de verrugas orais em pacientes VIH+. Verificou-se também neste estudo que indivíduos, nos quais se verificou a redução de RNA viral maior ou igual a 1 log nos 6 meses que precederam o diagnóstico de verrugas orais, tinham um maior risco de desenvolver estas lesões. Este risco aumentado de aparecimento de verrugas orais acompanhado de uma redução da carga viral pode, então, ser uma forma de manifestação da SIRI (King, *e col.*, 2002).

Schmidt-Westhausen *e col.* determinaram que 61 pacientes num grupo de 103 infectados com VIH, 6 meses após o início da TARV, o número de lesões orais era significativamente mais baixo que nos pacientes que não receberam a terapia. Apenas 5 (8,2 %) dos pacientes tinham manifestações orais, 4 dos quais condiloma acuminado. Os autores sumarizaram que este facto poderia ser devido a um menor número de células imunocompetentes produzidas durante a fase inicial da TARV. No entanto, um exame cuidadoso dos achados imunológicos mostrou que a contagem de CD4+ aumentou, ao passo que a carga viral do VIH diminuiu significativamente após o início da TARV. Por isso, casos de infecções pelo vírus do papiloma humano poderão constituir manifestações da SIRI (Tsang e Samaranayake, 2009).

Apesar dos factos acima apresentados, ainda existe alguma discordância sobre se de facto estas lesões correspondem a eventos de SIRI, ou se a sua etiologia é distinta. Outros mecanismos que não a SIRI podem ser responsáveis pelo aparecimento destas lesões, já que no estudo acima citado de King *e col.* alguns pacientes não obtiveram uma redução significativa na carga viral antes de o diagnóstico ter sido feito, não existindo tão pouco uma associação entre variações na contagem de linfócitos CD4+ e o aparecimento de verrugas orais.

6.3.4. Doenças das glândulas salivares

No que diz respeito a doenças das glândulas salivares, o aumento da glândula parótida e xerostomia associados ao VIH parece ter uma maior incidência na fase pós-TARV.

Ortega *e col.* ao efectuarem um estudo retrospectivo de 1138 pacientes VIH+ observados entre 1993 e 2006, identificaram 37 pacientes que, segundo os autores, se enquadravam nos critérios de RI (pacientes que tinham uma contagem menor que 200 células/ μ l e que 3 meses após o início da TARV tinham obtido um aumento maior que 100 células/ μ l). Em 12 destes pacientes verificou-se a presença de manifestações orais, das quais apenas o aumento da parótida pode ser relacionado com a RI. De facto, o aumento médio na contagem de CD4+ foi maior nos indivíduos que apresentavam aumento da parótida e RI, quando comparados com todo o grupo que sofreu RI. A diminuição média da carga viral não foi, no entanto, tão demarcada.

Este aumento da glândula parótida pode ser causado por vários factores, como infecções, doenças malignas, quistos linfo-epiteliais, Síndrome de Sjögren (Ortega, *e col.*, 2008) e Síndrome de linfocitose infiltrativa difusa (SLID) (Patton, *e col.*, 2000; Ortega, *e col.*, 2008). Esta última síndrome é caracterizada pelo aumento persistente de linfócitos CD8+ em circulação, que infiltram múltiplos órgãos, especialmente as glândulas salivares e os pulmões (Ortega, *e col.*, 2008), sendo esta preponderância em linfócitos CD8+ demonstrada aquando da biopsia de glândulas salivares em indivíduos afectados (Patton, *e col.*, 2000). Está mesmo demonstrado que a aparência fenotípica da inflamação linfocítica visceral provocada pela SLID é característica de uma resposta imunitária mediada por antigénios a um elemento associado à infecção por VIH (Patton, *e col.*, 2000).

Após a TARV verifica-se um aumento de linfócitos CD8+ em circulação, uma característica que tem sido associada a certos eventos de SIRI (Ortega, *e col.*, 2008), logo estes acontecimentos (infiltrado linfocitário – CD8+- salivar) podem decorrer de eventos da síndrome.

6.3.5. Infecção por VHS/VVZ

A inflamação em locais em que as infecções por herpes vírus 1 e 2 são persistentes, é uma característica muitas vezes apresentada por pacientes que desenvolvem SIRI. A sua manifestação ocorre normalmente nos primeiros 4 meses da terapia TARV, estando associada a uma diminuição da replicação do VIH, podendo manifestar-se de forma atípica e/ou severa. Apesar de a evidência ser maioritariamente indirecta, a inflamação reflecte provavelmente a restauração de uma resposta imune contra os antigénios do HSV ou VZV (Price, *e col.*, 2009).

Após o aparecimento da TARV em meados dos anos 90, a manifestação cutânea de VVZ **aumentou cinco vezes** em pacientes que tinham iniciado tratamento com TARV, sendo apontado por estudos de coorte uma prevalência entre 5-12%, ocorrendo na maioria dos casos nas primeiras 16 semanas da terapia (Feller, *e col.*, 2007; Price, *e col.*, 2009).

A prevalência da SIRI associada a VHS é de cerca de 5% em crianças e adultos que iniciam TARV. Em crianças o VHS afecta principalmente a face, enquanto em adultos é maioritariamente ano-genital. Isto pode reflectir uma predominância de VHS-

1 em indivíduos que não estão sexualmente activos. Normalmente manifestam-se como as apresentações típicas deste tipo de vírus, no entanto a ulceração pode ser anormalmente persistente e as lesões podem tornar-se necróticas e/ou hemorrágicas (Price, *e col.*, 2009).

Existe assim alguma discrepância nos diferentes estudos, e a maioria não consegue chegar a conclusões claras acerca da inclusão das lesões orais como fenómenos resultantes da SIRI.

Nos pacientes VIH+ as LO, revelam ser de extrema importância, estando entre os primeiros sinais de infecção do vírus, permitindo muitas vezes prever a evolução da doença. Através dos dados apresentados verificamos uma evolução no padrão de LO na SIRI, padrão esse que pode reflectir uma maior disponibilidade para eventos da síndrome, ou mesmo a possibilidade de actuarem como indicadores iniciais desses mesmos eventos. Perante tal possibilidade é de grande importância o estudo do padrão e do desenvolvimento destas LO em específico, mas também do impacto geral da SIRI na cavidade oral.

7. Controlo da SIRI

Verifica-se uma supressão viral favorável, bem como uma reconstituição imune em pacientes com SIRI, após 24 meses de TARV. Os resultados a longo prazo destes pacientes parecem ser comparativamente melhores que os que não apresentam a síndrome. No entanto, os pacientes que desenvolvem SIRI requerem muitas vezes intervenções significativas para minimizar a morbilidade a curto prazo (Tsang e Samaranayake, 2009). Para isso é muito importante o controlo da síndrome, quer ao nível da prevenção, quer ao nível de um futuro tratamento.

7.1. Prevenção

No que diz respeito à prevenção, é esperado que o início da TARV prévio à existência de uma imunossupressão avançada reduza o risco de SIRI, pois este quadro aumenta o risco de IO, o que é por si só um factor de risco de SIRI (Beishuizen e Geerlings, 2009).

Um despiste exaustivo da presença de infecções oportunistas antes do início da TARV é fundamental, pois os pacientes com imunossupressão avançada podem exibir sintomas atípicos ou mínimos, causados pela ausência de uma resposta inflamatória (Beishuizen e Geerlings, 2009; Tsang e Samaranayake, 2009).

7.2. Tratamento

Não existem estudos prospectivos através dos quais se possa formular protocolos para o tratamento da SIRI (Tsang e Samaranayake, 2009), sendo este baseado maioritariamente baseia-se na observação clínica e na opinião de peritos (French, 2009), uma vez que os dados baseados em evidência científica de qualidade para o tratamento da SIRI são muito limitados.

O tratamento em si vai depender do tipo de infecção presente e deve ser direccionado ao agente infeccioso, monitorizando de perto as complicações secundárias ao processo inflamatório excessivo (Feller, *e col.*, 2007), sabendo que em muitos casos a SIRI é auto-limitada (Tsang e Samaranayake, 2009).

Por vezes a mera terapia contra o agente infeccioso não é suficiente, e verificam-se mesmo casos em que a vida do paciente é ameaçada (French, 2009). Neste caso temos três opções de tratamento que podem ser efectuadas de forma combinada (combinadas com a terapia direccionada ao agente infeccioso ou entre si) ou isolada (descontinuação temporária da TARV até que as condições clínicas melhorem; uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINES) ou corticoesteróides; outras terapias) (Beishuizen e Geerlings, 2009).

7.2.1. Descontinuação da TARV

Esta opção apenas é recomendada em pacientes com sintomas severos e potencialmente fatais, até que a sua condição esteja estabilizada (Beishuizen e Geerlings, 2009; French, 2009). A SIRI pode reaparecer após o início da TARV, pelo que os pacientes devem ser monitorizados cuidadosamente. No entanto, parar a TARV num cenário de controlo incompleto da replicação do VIH pode estar associada a um risco aumentado de resistência aos anti-retrovirais (Beishuizen e Geerlings, 2009).

7.2.2. AINES e corticoesteróides

A utilização de AINES é aconselhada para o controlo de casos com pouca gravidade ou moderados, e corticoesteróides para casos severos ou potencialmente fatais. No entanto doses exactas e a duração da terapia com corticoesteróides ainda não foram determinadas (Beishuizen e Geerlings, 2009; French, 2009).

É de evidenciar que a utilização de níveis elevados de alguns corticoesteróides poderá suprimir a secreção de IFN- γ , IL-2, IL-12, suprimindo também a diferenciação de linfócitos Th1 efectores, estimulando a resposta do tipo Th2. Como a resposta dos linfócitos Th1 vai controlar muitas infecções agudas, esta terapia, em pacientes VIH+ pode levar a uma imunossupressão mais profunda (Feller, *e col.*, 2007). Tem mesmo vindo a ser associado à utilização destes medicamentos um excesso de sarcoma de Kaposi e reactivação do Herpes vírus em pacientes infectados com VIH e com baixa contagem de CD4+, mas não em pacientes com um aumento da contagem de CD4+ após o início da TARV (Beishuizen e Geerlings, 2009).

A evidência do benefício dos corticoesteróides no tratamento da SIRI é muito pobre, não existindo evidência baseada em ensaios clínicos que suporte a sua utilização (Beishuizen e Geerlings, 2009).

Por todas estas razões, a administração de corticoesteróides deve ser feita com muita precaução, avaliando cuidadosamente o risco-benefício para o paciente (Tsang e Samaranayake, 2009).

7.2.3. Outras terapias

Aspiração de abscessos em SIRI-TB, punções lombares terapêuticas e outros processos de drenagem na meningite criptocócica, bem como cirurgia para complicações como perfurações intestinais foram propostos enquanto possíveis abordagens terapêuticas alternativas (Beishuizen e Geerlings, 2009).

8. Considerações futuras

Apesar de existirem fortes indícios de que a SIRI resulte uma alteração dos mecanismos homeostáticos, nos quais qual o equilíbrio entre as células Treg e Th17 têm um papel preponderante, todos os estudos apresentam conclusões especulativas, não sendo possível definir com base na evidência científica o mecanismo patogénico da SIRI. São necessários estudos prospectivos imunológicos translacionais (ciência básica-clínica) para que seja identificado o verdadeiro mecanismo da síndrome, de modo a abrir novas portas para meios de diagnóstico, prevenção e tratamento de extrema importância para pacientes VIH+, que por si só já se encontram assoberbados pela morbilidade intrínseca à doença.

Especula-se também que a genética possa ter um papel no aparecimento e desenvolvimento da síndrome. Posto isto, são igualmente necessários mais estudos genéticos de modo a podermos identificar os indivíduos mais susceptíveis a desenvolver SIRI.

Uma definição universal para a SIRI seria fundamental para que os avanços científicos pudessem ser mais céleres e consistentes e para que o diálogo científico pudesse ocorrer numa base comum. Deste modo diferentes investigadores poderiam utilizar critérios idênticos no diagnóstico, levando a conclusões que mais facilmente seriam aceites por toda a comunidade científica, permitindo uma maior evolução do entendimento da SIRI.

Esta tarefa não se afigura fácil, uma vez que os dados hoje disponíveis levam a entender que todo o processo patológico pode diferir consoante o factor etiológico causador da SIRI. Tal facto parece ser também verdade para as lesões orais, sendo um factor que dificulta ainda mais a determinação do grau em que a cavidade oral é envolvida neste processo, ou qual o papel das manifestações orais no desenvolvimento da SIRI.

A maioria dos estudos disponíveis são estudos retrospectivos, com um número limitado de participantes, muitos apresentando limitações a nível dos dados disponíveis, não permitindo estabelecer uma relação cronológica entre a RI existente e o aparecimento da doença, impossibilitando o estabelecimento de uma ligação causal.

São, por isso, necessários mais estudos prospectivos, com uma população aumentada, para que se possam estabelecer parâmetros de causa-efeito e determinar o papel das lesões orais na SIRI e no seu desenvolvimento.

É no entanto evidente que o padrão de doenças orais mudou com a introdução da TARV, em termos de frequência e tipo de lesões, mas a extensão dessa mudança, ou como ela se expressa na cavidade oral, não está bem esclarecida. Desta forma, é de extrema importância gerar um sistema consensual de definição, diagnóstico e classificação para as lesões orais decorrentes do processo de SIRI para que os profissionais de saúde oral possam mais facilmente identificá-las e agir de acordo com a sua apresentação.

O tratamento da inflamação exuberante é também muito importante, no entanto a actual terapia com corticoesteróides não tem evidência científica suficiente para que se possa estabelecer um protocolo para a sua utilização, ou mesmo para determinar até que ponto, ou em que circunstâncias, podem ou devem ser utilizados. Analisada a preponderância que a relação Th17/Treg pode ter em todo o processo inflamatório, novas terapias que se foquem na manipulação da sua função podem vir a ser bastante úteis para o controlo e tratamento da SIRI.

Apesar de todos os obstáculos existentes, está estabelecido que a SIRI não é apenas uma coincidência ou um evento isolado. Tendo isto em mente, e com a tendência de um aumento da disponibilidade da TARV nos países em desenvolvimento, onde a quantidade de indivíduos com um grau de imunossupressão severa é mais elevada, torna-se necessário reunir esforços para que todo o processo se torne claro, e para que as medidas de prevenção e tratamento possam ser determinadas o mais rapidamente possível.

Bibliografia

1. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2007 Apr;148(1):32-46.
2. Beishuizen SJ, Geerlings SE. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and prevention. *Neth J Med*. 2009 Nov;67(10):327-31.
3. Bonham S, Meya DB, Bohjanen PR, Boulware DR. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Biomark Med*. 2008;2(4):349-61.
4. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5224-8.
5. Cianchetta-Sivori M, Raso S, Fernandez-Guerrero M, Gorgolas M, Garcia R. Do CD8(+)CD25(+) cells predict immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients who begin HAART? *AIDS*. 2007 Nov 12;21(17):2347-9.
6. Connick E, Kane MA, White IE, Ryder J, Campbell TB. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 15;39(12):1852-5.
7. Corthay A. How do regulatory T cells work? *Scand J Immunol*. 2009 Oct;70(4):326-36.

8. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs*. 2008;68(2):191-208.
9. Feller L, Wood NH, Lemmer J. Herpes zoster infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-seropositive subjects: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Oct;104(4):455-60.
10. French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):101-7.
11. Gaitán-Cepeda LA, Ceballos Salobrena A, Lopez Ortega K, Arzate Mora N, Jimenez Soriano Y. Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV+/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Feb;13(2):E85-93.
12. Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *The New England journal of medicine*. [Historical Article]. 2003 Dec 11;349(24):2283-5.
13. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One*. 2010;5(7):e11416.
14. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet*.
15. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 15;38(8):1159-66.

16. Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, Pesic I, Zerjav S, Djurkovic-Djakovic O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Mar;6(2):140-3.
17. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report : UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2010. p. v.
18. King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002 Mar 1;34(5):641-8.
19. Kuby J, Osborne B, Goldsby R, Kindt T. Kuby Immunology. Fourth ed: W. H. Freeman & Co.; 2000. p. 670.
20. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Dec 1;46(4):456-62.
21. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):251-61.
22. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007;4:9.

23. Murdoch DM, Suchard MS, Venter WD, Mhlangu P, Ottinger JS, Feldman C, et al. Polychromatic immunophenotypic characterization of T cell profiles among HIV-infected patients experiencing immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *AIDS Res Ther.* 2009;6:16.
24. Ortega KL, Ceballos-Salobrena A, Gaitan-Cepeda LA, Magalhaes MG. Oral manifestations after immune reconstitution in HIV patients on HAART. *Int J STD AIDS.* 2008 May;19(5):305-8.
25. Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ, Jr. Changing prevalence of oral manifestations of human immuno-deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.* 2000 Mar;89(3):299-304.
26. Price P, Murdoch DM, Agarwal U, Lewin SR, Elliott JH, French MA. Immune restoration diseases reflect diverse immunopathological mechanisms. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Oct;22(4):651-63.
27. Ramirez-Amador V, Nittayananta W, Magalhaes M, Flint SR, Peters BS, Tappuni AR. Clinical Markers of Immunodeficiency and Mechanism of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Highly Active Antiretroviral Therapy on HIV: Workshop 3A. *Adv Dent Res.* 2011 Apr;23(1):165-71.
28. Ramirez-Amador VA, Espinosa E, Gonzalez-Ramirez I, Anaya-Saavedra G, Ormsby CE, Reyes-Teran G. Identification of oral candidosis, hairy leukoplakia and recurrent oral ulcers as distinct cases of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS.* 2009 Apr;20(4):259-61.
29. Seddiki N, Sasson SC, Santner-Nanan B, Munier M, van Bockel D, Ip S, et al. Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease. *Eur J Immunol.* 2009 Feb;39(2):391-403.

30. Shankar EM, Vignesh R, Velu V, Murugavel KG, Sekar R, Balakrishnan P, et al. Does CD4+CD25+foxp3+ cell (Treg) and IL-10 profile determine susceptibility to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV disease? *J Inflamm (Lond)*. 2008;5:2.
31. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb;57(2):167-70.
32. Tsang CS, Samaranayake LP. Immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy: a review. *Oral Dis*. 2009 Apr;16(3):248-56.
33. WHO, UNAIDS, UNICEF. Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector 2010 September 2010.

Anexo 1

Autor	Definição
Shelburne <i>et al</i>, 2002	SIRI é definida como uma deterioração paradoxal no estado clínico atribuível à recuperação do sistema imune durante TARV.
Bower <i>et al</i>, 2005	SIRI pode ser definida como uma deterioração progressiva no estado clínico como resultado de uma recuperação do sistema imune, levando a um agravamento da infecção apesar da melhoria nas variáveis de substituição do VIH.
Goebel, 2005	SIRI descreve uma colecção de diferentes desordens inflamatórias que podem ser associadas a uma deterioração paradoxal de vários processos infecciosos pré-existentes após o início da TARV em pacientes infectados com o VIH.
Lawn <i>et al</i>, 2005	“Doença de restauração imune” pode ser definida como a apresentação ou deterioração clínica de uma infecção oportunista em pacientes infectados com VIH como um resultado directo do aumento das respostas imunes aos agentes patogénicos, durante a TARV.
Ratman <i>et al</i>, 2006	Em pacientes com uma história prévia de infecção, uma doença recorrente pode ser definida como um evento de SIRI apenas se existir evidência documentada de um aumento significativo na frequência, severidade e/ou resposta diminuída à terapia, nos 6 meses que se seguem à iniciação a TARV.
French, 2009	A SIRI consiste em diversas desordens distintas que parecem resultar de uma disfunção dos aspectos da reconstituição imune que afectam a restauração da imunidade mediada por células e/ou a regulação imune.

Anexo 1 – Várias definições propostas da SIRI. Adaptado de Tsang e Samaranayake (2009).

Anexo 2

Variável	Patologia resultante da restauração imune	Patologia resultante da imunodeficiência
Causa	Imunopatologia resultante da restauração da imunidade celular	Resulta da incapacidade de desenvolver uma resposta imune celular para controlar a replicação do agente patogénico
Carga antigénica	Sempre associada com uma diminuição dos níveis plasmáticos de viral	Normalmente associada a um nível elevado de RNA viral
Contagem de CD4+	Normalmente associada a um aumento da contagem de CD4+ em circulação	Associada a uma diminuição da contagem de CD4+ em circulação
Inflamação	Inflamação atípica e/ou mais exagerada que na imunodeficiência (dor, supuração/necrose)	As respostas inflamatórias podem estar ocultas.
Testes	Exames efectuados aos tecidos ou fluidos corporais evidenciam uma resposta imune (e.g. diminuição de agentes patogénicos, infiltração linfocitária e inflamação granulomatosa)	Exames efectuados aos tecidos e fluidos corporais evidenciam uma resposta imune diminuída (e.g. abundância de agentes patogénicos e fraca inflamação granulomatosa crónica)
Resposta Imune Celular	Aumentada	Diminuída
Tratamento	A infecção pode ser resolvida sem tratamento	É necessária terapia antimicrobiana para resolver a infecção

Anexo 2 - Diferença entre patologia decorrente da uma restauração imune e resultante da imunodeficiência. Adaptado de French *et al.* (2009).

Anexo 3

Citocina	Células secretoras	Alvo e efeitos
Interleucina 2 (IL-2)	Células T	Proliferação das células T; Pode promover AICD; Activação e proliferação de células NK; Proliferação de células B
Interleucina 4 (IL-4)	Células Th2; Mastócitos	Promove diferenciação das células Th2; mudança de classe isotípica para IgE
Interleucina 6 (IL-6)	Macrófagos; Células endoteliais	Fígado (induz as proteínas de fase aguda); Influencia a imunidade adaptativa (proliferação e secreção de anticorpos das células B)
Interleucina 7 (IL-7)	Queratinócitos; Células endoteliais; Células dendríticas; Hepatócitos; Neurónios	Proliferação de células B, T e NK
Interleucina 10 (IL-10)	Monócitos; Linfócitos; Mastócitos	Diminuição da produção de citocinas pelas Th1, antígenos MHC II; Proliferação e secreção de anticorpos das células B
Interferão γ (IFN-γ)	Células Th1; CD8+; Células NK	Activação de macrófagos; Aumenta a expressão das moléculas MHC I e II; Aumento da apresentação de antígenos
Factore de Necrose Tumoral α (TNF- α)	Macrófagos	Vasos sanguíneos; Fígado (indução de proteínas de fase aguda); Perda de gordura e tecido muscular (caquécia); Indução da morte de vários tipos celulares; Activação de neutrófilos

Anexo 3 – Grupos funcionais de algumas citocinas implicadas no quadro imunopatológico de SIRI. Adaptado de Kuby *e col.* (2000).

Anexo 4

Infecções	Outras condições
Mycobacteria	Autoimunes
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Lúpus eritematoso sistémico (LES)
<i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC)	Doença da tiróide
Fungos	Artrite reumatóide
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Doença de Grave
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PCP)	Síndrome de Guillain-Barre
<i>Histoplasmosis capsulatum</i>	Inflamatórias
<i>Candida spp.</i>	Sarcoidose
Protozoários	Foliculite
<i>Toxoplasma</i>	Pneumonia intersticial linfóide
<i>Leishmania</i>	Reacções do tipo corpo estranho
Parasitas	Fotodermatite
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Malignas
Vírus	Cancro do pulmão
<i>Cytomegalovirus</i>	Linfoma
Herpes simplex (VHS)	
Herpes varicela-zoster (VVZ)	
Herpes sarcoma de kaposi (SK)	
Hepatites B e C vírus	
JC vírus (LPM)	
<i>Molluscum contagiosum</i> & verrugas genitais	
Parvovirus B19	

Anexo 4 – Infecções e outras condições associadas à SIRI. Adaptado de Dhasmana *e col.* (2008).